

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-790

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)1月5日

C 07 D 501/04  
277/593  
501/22

J

8615-4C

114

8615-4C

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全13頁)

⑮ 発明の名称 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ  
イミノアセトアミド]-3-セフェム化合物の製造法

⑯ 特 願 昭63-330966

⑰ 出 願 昭63(1988)12月28日

優先権主張 ⑱ 1988年1月7日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8800295

㉑ 発 明 者 坂 根 和 夫 兵庫県川西市見野字山形15

㉒ 発 明 者 後 藤 二 郎 大阪府吹田市五月が丘南7-17-604

㉓ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町4丁目3番地

㉔ 代 理 人 弁理士 青 木 高

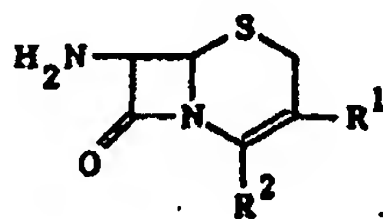
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

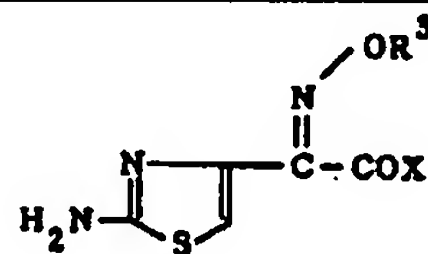
7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-  
3-セフェム化合物の製造法

## 2. 特許請求の範囲

## 1) 式:

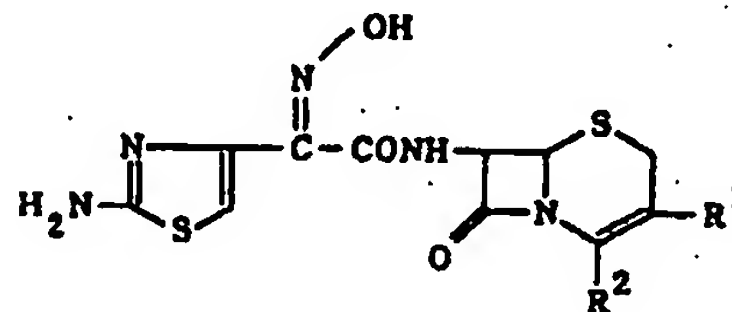
(式中、R<sup>1</sup> は有機基、R<sup>2</sup> はカルボキシ基または保護されたカルボキシ  
基を意味する)

で示される7-アミノ-3-セフェム化合物また  
はアミノ基におけるその反応性誘導体またはその  
塩を、式:

(式中、R<sup>3</sup> はアシル基、

Xはハロゲンを意味する)

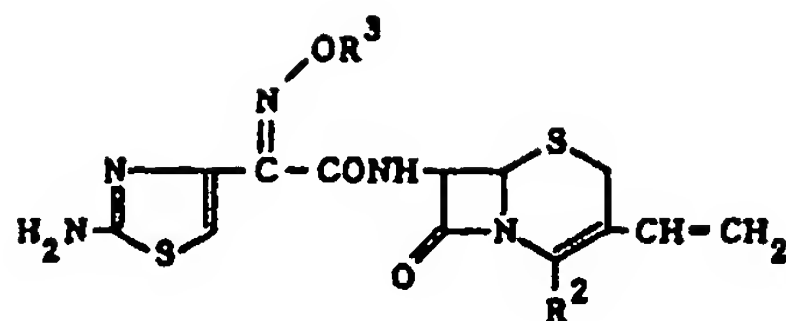
で示される化合物またはその塩と反応させ、次い  
で生成する化合物をR<sup>3</sup> のアシル基の脱離反応に  
付すことを特徴とする式:

(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前と同じ意味)

で示される7-[2-(2-アミノチアゾール-  
4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミ

ド]-3-セフェム化合物またはその塩の製造法。

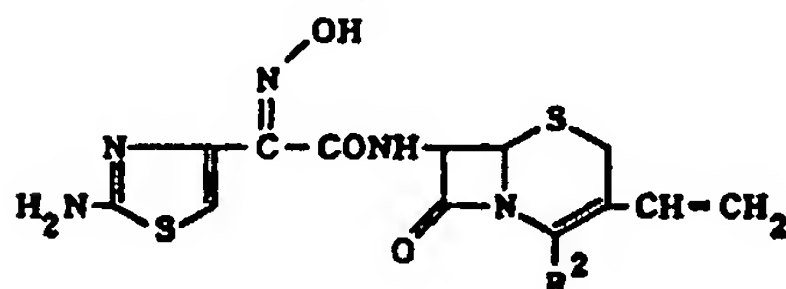
2) 式:



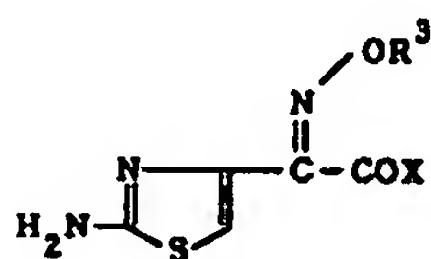
(式中、 $R^2$  はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

$R^3$  はアシル基を意味する)

で示される3-セフェム化合物またはその塩を、 $R^3$  のアシル基の脱離反応に付すことを特徴とする式:



4) 式:



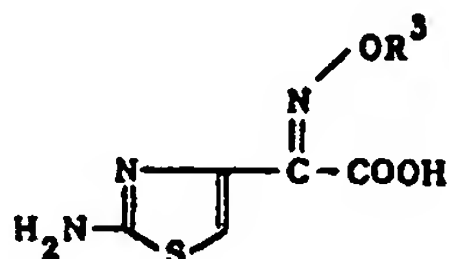
(式中、 $R^3$  はアシル基、

X はハロゲンを意味する)

で示される化合物またはその塩。

5) 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセタクロリド・塩酸塩(シン異性体)である特許請求の範囲第4項に記載の化合物。

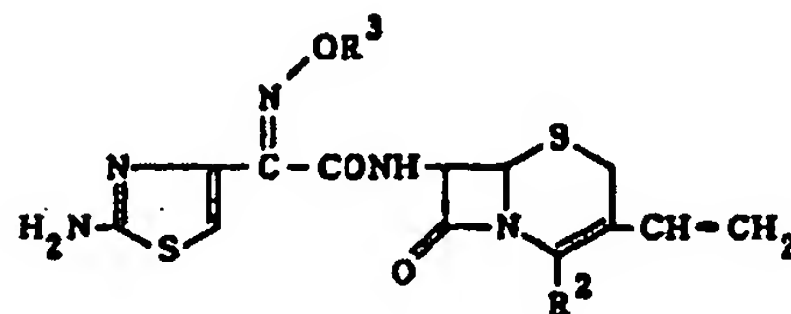
6) 式:



(式中、 $R^2$  は前と同じ意味)

で示される7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物またはその塩の製造法。

3) 式:



(式中、 $R^2$  はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

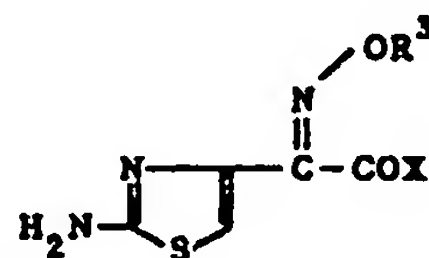
$R^3$  はアシル基を意味する)

で示される化合物またはその塩。

(式中、 $R^3$  はアシル基を意味する)

で示される化合物またはその塩を、ハロゲン化剤と反応させることを特徴とする、

式:



(式中、 $R^3$  は前と同じ意味であり、

X はハロゲンを意味する)

で示される化合物またはその塩の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

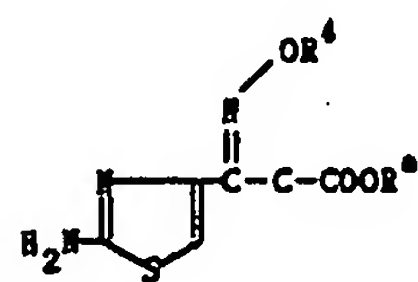
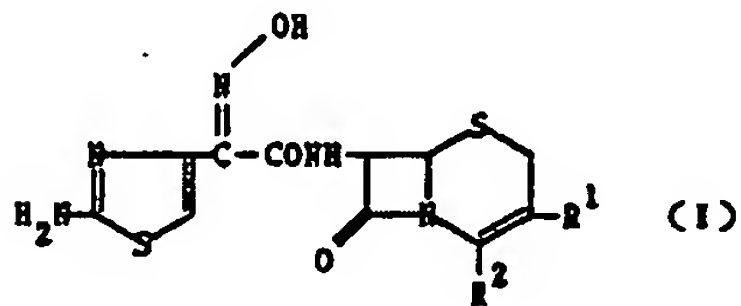
この発明は7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物またはその塩の新規製造法に関する。

さらに詳しくはこの発明は、下記一般式で示される7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-

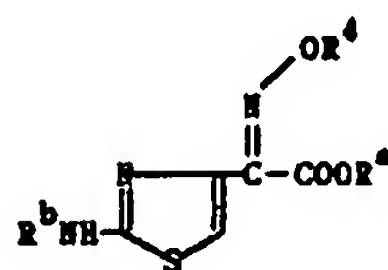
セフェム化合物またはその塩の、対応する7-アミノ-3-セフェム化合物またはその塩および2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセチルハロゲン化物またはその塩からの高収率での新規製造法に関する。

従来、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物(I)は、例えば下記の方法により製造されていた。

方法1



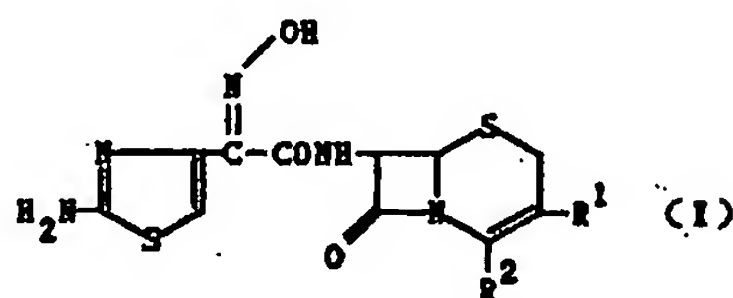
アミノ保護基の導入



(式中、R<sup>1</sup> は有機基、  
R<sup>2</sup> はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基を意味する)。

すなわち、この発明の目的は7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物(I)またはその塩の新規工業的製造法を提供することである。

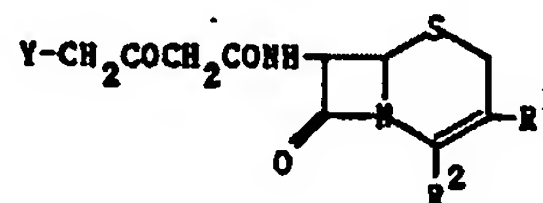
- (1) カルボキシ保護基の脱離
- (2) カルボキシ基におけるその反応性基団の変化
- (3) 7-アミノセフェム化合物とその反応



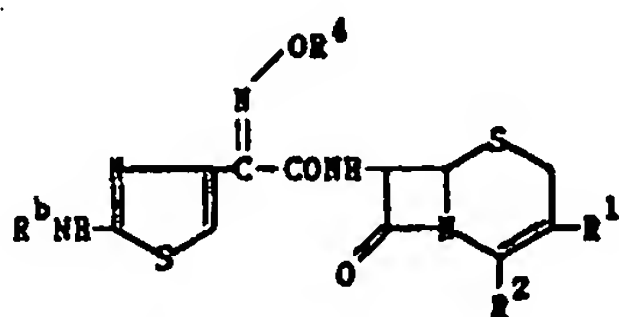
方法2



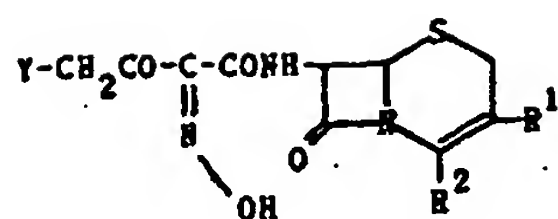
7-アミノ-3-セフェム化合物との反応



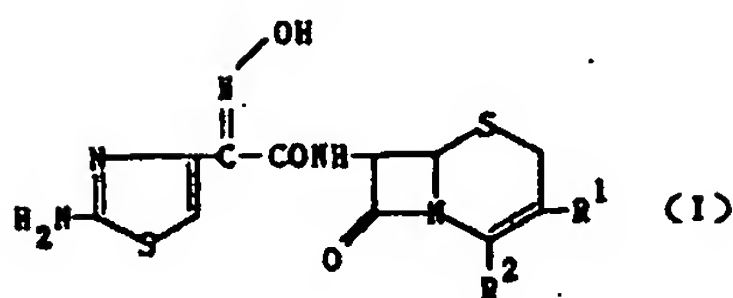
ニトロソ化



- (1) アミノ保護基の脱離
- (2) ヒドロキシ保護基の脱離



テオ尿素による環形成



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ前と同じ意味であり、

$R^a$  はエテル基のようなカルボキシ保護基、

$R^b$  はクロロアセチル基のようなアミノ保護基、

$R^d$  はヒドロキシ保護基、

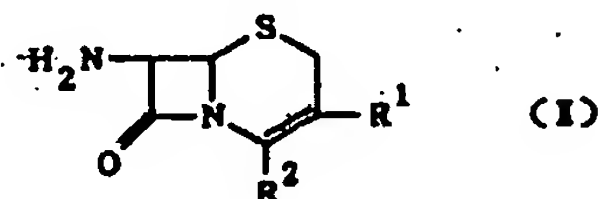
X および Y はそれぞれハロゲンを意味する)。

しかしながら、方法1に関しては、二つの余分な工程、すなわち、アミノ保護基の導入およびアミノ保護基の脱離が必要であり、従って目的セフェム化合物の総収率がそれほど高くない。

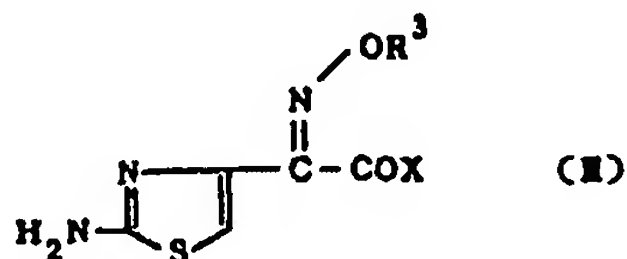
方法2に関しては、高価なセフェム化合物を初期工程で使用しなければならず、従って最終化合物を得るのに非常に高コストとなり、さらにこの方法ではオキシム部分におけるアンチ異性体も生成するので、さらに追加してアンチ異性体の分離工程も必要となる。

この発明の発明者等は7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物の工業的製造のための種々の方法を鋭意研究し、その結果として2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセチルハロゲン化合物またはその酸付加塩を安定な形で分離し、この発明の新規製造法を完成することに成功した。

この発明の製造法は、式：

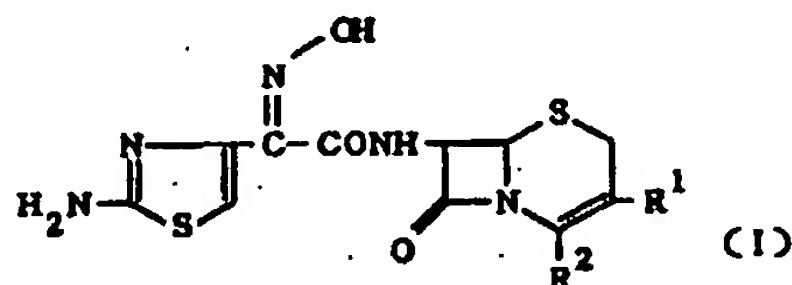


(式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ前と同じ意味)で示される7-アミノ-3-セフェム化合物またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、式：



(式中、 $R^3$  はアシル基であり、Xは前と同じ意味)

で示される2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセチルハロゲン化合物またはその塩と反応させ、次いで生成する化合物を $R^3$ のアシル基の脱離反応に付して、式：

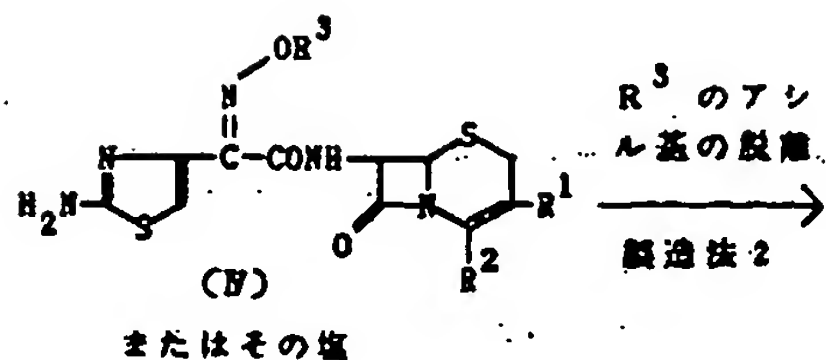
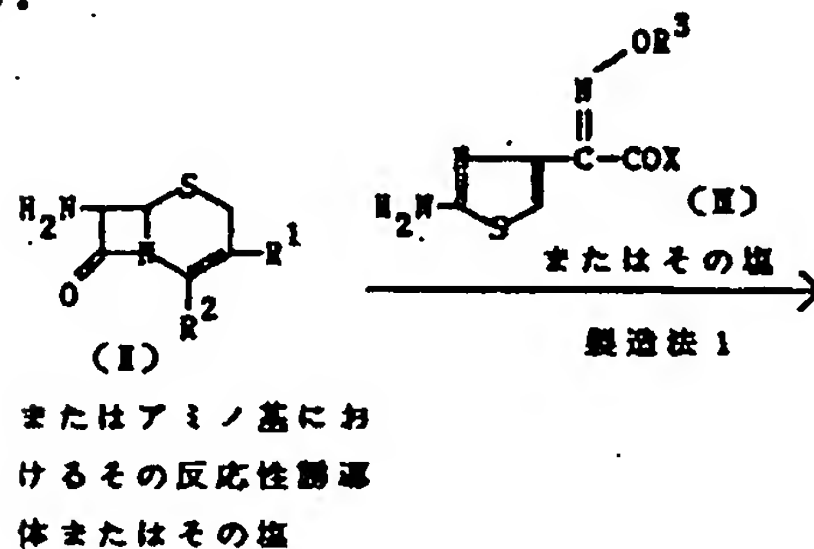


(式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ前と同じ意味)で示される7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物を得ることを特徴とする。

原料化合物(II)および目的化合物(I)の好適な塩としてはセファロsporinおよびペニシリンの分野で使用される常用の塩が挙げられ、無機塩基との塩、その例として、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩；有機塩基との塩、その例として、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミ

ン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等；例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸付加塩；例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩等のような塩基との塩または酸付加塩が挙げられ、原料化合物(Ⅱ)の好適な塩としては上記で例示したような酸付加塩が挙げられる。

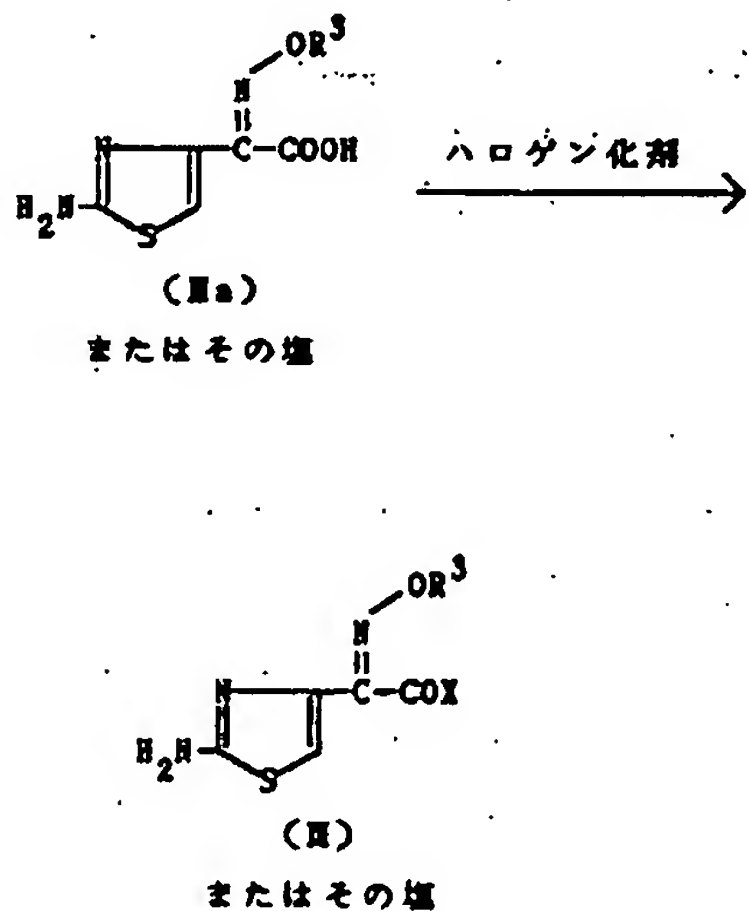
この発明の製造法は下記反応式によって示される。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ前と同じ意味)。

原料化合物 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセチルハロゲン化物(Ⅴ)には新規化合物が含まれており、これらは下記反応式で示す方法によって製造すること

ができる。



(式中、R<sup>3</sup> および X はそれぞれ前と同じ意味)。

この発明の製造法によって得られる 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物(Ⅰ)は強い抗菌作用を発揮して、グラム陽性菌

およびグラム陰性菌を含む広汎な病原菌の生育を阻止し、抗菌薬として有用である。

この明細書の上記記載における R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

この明細書で使用する「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1個ないし6個、好ましくは1個ないし4個を有する基を意味するものとする。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル基、ならびに芳香族環または複素環を含むアシル基が挙げられる。それらのアシル基の好適な例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、オキサリル、スクシニル、ピバロイル等の低級アルカノイル基；

例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、1-シクロプロピルエトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボ

ニル、ペンタルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基；

例えばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、1-メチルエタンスルホニル、ブタンスルホニル等の低級アルカンスルホニル基；

例えばベンゼンスルホニル、トシル等のアレーンスルホニル基；

例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フクロイル、インダンカルボニル等のアロイル基；

例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアル（低級）アルカノイル基；

例えばベンジルオキシカルボニル、フェネタルオキシカルボニル等のアル（低級）アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

上記アシル部分は塩素、臭素、フッ素および炭素のようなハロゲン等のような適当な置換基少なくとも1個を有していてもよい。

好適な「保護されたカルボキシ基」としては、ペニシリンまたはセファロスポリン化合物におい

てそれらの3位または4位に常用されるエステル化されたカルボキシ基が挙げられる。

「エステル化されたカルボキシ基」の好適な「エステル部分」としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、第三級ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル、例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル、例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル、例えばメトキシメチルエステル、エトキシメチルエステル、イソプロポキシメチルエステル、1-メトキシエチルエステル、1-エトキシエチルエステル等の低級アルコキシ（低級）アルキルエステル、例えばメチルテオメチルエステル、エチルテオメチルエステル、エチルテオエチルエステル、イソプロピルテオメチルエステル等の低級アルキルテオ（低級）アルキルエステル、例えば2-ヨウドエチル

エステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等のモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル、例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチルオキシメチルエステル、イソブチルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、2-アセトキシエチルエステル、2-プロピオニルオキシエチルエステル、1-アセトキシプロピルエステル等の低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル、例えばメチルメシルエステル、2-メシルエチルエステル等の低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル、例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、ベンズヒドリルエステル、トリチルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ第三級ブチルベンジルエステル等の適当な置換基1個

以上を有していてもよいモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキルエステルのような置換基1個以上を有していてもよいアル（低級）アルキルエステル、例えばフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル、サリチルエステル等の適当な置換基1個以上を有していてもよいアリールエステル、例えばフクリジルエステル等の複素環エステル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、第三級ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルメチルシリル等のトリ（低級）アルキルシリルのようなトリ置換シリル、例えばトリフェニル等のトリアリールシリル、例えばトリベンジルシリル等のトリアル（低級）アルキルシリル等が挙げられる。

好適な「有機基」としてはセファロスポリン化合物の3位に常用される基が挙げられ、脂肪族基、芳香族基および複素環基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ

ナル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基；

例えばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1または2または3-ブテニル、1または2または3または4-ペンテニル、1または2または3または4または5-ヘキセニル等の低級アルケニル基；

例えばフェニル、トリル、キシリル、クメニル、ナフチル等のアリール基；

例えばフリルチオメチル、チアゾリルチオメチル、チアジアゾリルチオメチル、テトラゾリルチオメチル等の複素環チオメチル基；

例えば1-メチルピロリジニオメチル、1-エチルピロリジニオメチル、1-メチル-2-ヒドロキシメチルピロリジニオメチル、1-メチル-2-カルバモイルオキシメチルピロリジニオメチル等のような1-低級アルキルピロリジニオメチル等の第四級窒素原子を有する複素環メチル基がその例として挙げられる。

好適な「ハロゲン」としては塩素、臭素、沃素等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の好ましい実施態様は下記のとおりである。

$R^1$  は例えばビニル等の低級アルケニル基；または複素環チオメチル基、好ましくは例えば1,2,4-チアジアゾリル等のイオウ原子1個および窒素原子1個ないし2個を含む5員芳香族複素環基；

$R^2$  はカルボキシ基またはエステル化されたカルボキシ基、好ましくはトリ(低級)アルキルシリルオキシカルボニル基、好ましくは例えばトリメチルシリルオキシカルボニル等のトリ( $C_1 - C_4$ )アルキルシリルオキシカルボニル基；

$R^3$  は低級アルカノイル基、好ましくは例えばアセチル等の  $C_1 - C_4$  アルカノイル基である。

この発明の目的化合物(I)の製造法を以下詳細に説明する。

#### 製造法1

化合物(II)またはその塩は、化合物(I)またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アシルオキシイミノアセチルハロゲン化物(III)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(I)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(I)とビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体が挙げられる。

化合物(II)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したような塩が挙げられる。

反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる有機溶媒

中でも反応を行うことができる。これらの常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

反応はアルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基を存在させて行ってもよいし、存在させずに行ってもよい。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下または常温で反応が行われる。

この反応において、 $R^2$  のカルボキシ保護基が反応中またはこの製造法の後処理中に脱離される場合も、その範囲内に包含される。

この反応に使用される化合物(II)またはその塩はこの発明の発明者等によって初めて安定な形で単離され、それによって反応は高収率で進行し、副生成物の回収工程が不必要となるので非常に便利になり、反応物の量を最良の条件で容易に管理することができる。



## 製造法2

化合物(I)またはその塩は、化合物(IV)またはその塩を $R^3$ のアシル基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

この脱離反応は化合物(IV)を脱離することなく、製造法1と同じ反応媒質中で行うのが好ましい。

この脱離反応は加水分解、還元等のような常法に従って行われる。

加水分解としては酸または塩基等を使用する方法が挙げられる。これらの方法は脱離すべきアシル基の種類によって選択すればよい。

好適な酸としては例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸等の有機酸または無機酸が挙げられる。さらに上記酸の代わりに三フッ化ホウ素エチルエーテル等のルイス酸もこの反応に使われる。反応に適した酸は脱離すべきアシル基の種類によって選択することができる。脱離反応を酸によって行う場合には、反応を溶媒の存在下または存在さ

せずに行うことができる。好適な溶媒としては例えばメタノール等のアルコールのような有機溶媒が挙げられる。

好適な塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属酢酸塩、例えば燐酸マグネシウム、燐酸カルシウム等のアルカリ土類金属燐酸塩、例えば燐酸水素二ナトリウム、燐酸水素二カリウム等のアルカリ金属燐酸水素塩等のような無機塩基がその例として挙げられる。塩基を使用する加水分解はしばしば水または親水性有機溶媒またはそれらの混合物中で行われる。

還元法としては例えば水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素アルカリ金属による還元、常用の触媒を使用する接触還元等がその例として挙げられる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

この脱離反応においては、 $R^2$ のカルボキシ保護基が反応中またはこの製造法の後処理工程中に脱離する場合もその範囲内に包含される。

この発明の製造法は抗菌性7-[3-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-セフェム化合物(I)特に3-ビニル-3-セフェム化合物の高収率による工業的製造法として非常に有用である。

出発物質の2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アシルオキシミノアセナルハロゲン化物(II)またはその塩の製造法を以下に説明する。

出発化合物(II)またはその塩は化合物(IIIa)をハロゲン化剤と反応させて製造することができ

る。

化合物(III)の好適な塩は塩基との塩であり、化合物(IIIa)の好適な塩は化合物(I)について例示したような塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

化合物(IIIa)は後述の製造法で記された方法または常用の方法によって製造することができる。

この反応で使用される好適なハロゲン化剤は五塩化燐、オキシ塩化燐、塩化チオニル、ホスゲン等のカルボン酸を酸ハロゲン化物に変換できる常用のものが挙げられる。

反応は通常、塩化メチレン、クロロホルム等のような常用の溶媒中で行われるが、反応に影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下または常温で反応が行われる。

化合物(III)の塩酸塩のような酸付加塩は安定な結晶形で単離されることができ、特に本発明の反応には好ましい。



以下この発明を製造例および実施例に従って説明する。

#### 製造例 1

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸エチル(シン異性体)(172g)のエタノール(1.6ℓ)中懸濁液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(840ml)を攪拌下48℃で30分間かけて滴下する。滴下終了後、さらに同温で1.5時間攪拌を続ける。反応混合物を5℃に冷却し、5℃で1時間攪拌後、沈殿を濾取してエタノールで洗浄し、五酸化燐で真空乾燥して、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水化物(シン異性体)(156.7g)を得る。

mp: 130-131℃(分解)

IR (KBr): 3520, 3300, 1600, 1530  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6.97 (2H, br s), 7.33 (1H, s).

この化合物(20g)を水(30ml)から再結晶して純物質(12.6g)を得る。

mp: 133-134℃(分解)

元素分析:  $\text{C}_5\text{H}_4\text{H}_3\text{O}_5\text{SNa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C 24.49, H 3.27, N 17.14,

S 13.08, Na 9.39,  $\text{H}_2\text{O}$  14.69

実測値: C 24.65, H 3.31, N 17.38,

S 13.31, Na 9.67,  $\text{H}_2\text{O}$  14.75

#### 製造例 2

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水化物(シン異性体)(20.9g)の水(150ml)溶液に、無水酢酸(23.5g)を23-25℃で50分間かけて加える。添加中、10%炭酸カリウムを加えて反応混合をpH8.0-8.3に保つ。攪拌を20分間続けた後、8N塩酸を加えて反応混合物を酸性にしてpH3とする。生成する沈殿を濾取してエタノールおよびジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、次いで五酸化燐で真空乾燥して、水1.1分子を含む2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸(シン異性体)(17.6g)を得る。

mp: 138-140℃(分解)

IR (KBr): 3400, 3100, 1780, 1630  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.20 (3H, s), 7.25 (1H, s)

#### 製造例 3

五酸化燐(25.0g)の塩化メタレン(250ml)溶液に、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸(シン異性体)(12.5g)を-20℃で攪拌下少量ずつ加える。-10~-15℃で75分間攪拌を続ける。反応混合物にジイソプロピルエーテル(250ml)を0℃未満の温度で15分間かけて滴下する。生成する沈殿を濾取してジイソプロピルエーテルで洗浄し、次いで五酸化燐で真空乾燥して、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(13.3g)を得る。

mp: 128-130℃(分解)

IR (KBr): 3300, 1800, 1780, 1640, 1590  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 4

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水化物(シン異性体)(49.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(240ml)溶液に、無水酢酸(40.8g)を攪拌下25℃で30分間かけて滴下する。さらに30分間攪拌を続け、次いで酢酸エチル(240ml)を反応混合物に加える。5℃で1時間攪拌後、結晶を濾取して、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸ナトリウム・N,N-ジメチルホルムアミド(シン異性体)(38.84g)を得る。

IR (KBr): 3300, 3100, 1765, 1660, 1620, 1550  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.25 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.02 (3H, s), 7.18 (1H, s), 7.93 (1H, s)

#### 製造例 5

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸ナトリウム・N,N-ジ

メタルホルムアミド(シン異性体)(58.8g)の水(1050ml)溶液に活性炭(5.9g)を攪拌下室温で加える。10分間攪拌後、混合物を濾過する。濾液を8N塩酸でpH2.5に調整して5-10℃で3時間攪拌する。沈殿を濾取して、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸・二水化物(シン異性体)(44.5g)を得る。

IR (KBr- $\nu$ ): 3450, 3100, 1750, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.17 (3H, s), 7.20

(1H, s)

元素分析  $\text{C}_7\text{H}_7\text{H}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C 31.70, H 4.15, N 15.85,

S 12.08,  $\text{H}_2\text{O}$  13.58

実測値: C 31.86, H 3.82, N 16.06,

S 12.26,  $\text{H}_2\text{O}$  13.39

#### 実施例1

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(4.52g)およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド(8ml)のテトラヒドロフラ

ン(50ml)溶液に、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(6.8g)を攪拌下0℃で少量ずつ加える。0-5℃で1時間攪拌を続ける。反応混合物を冷水(250ml)中に注ぎ、次いで生成する沈殿を濾取して冷水で洗浄し、五酸化燐で真空乾燥して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(7.44g)(収率: 85.1%)を得る。

IR (KBr- $\nu$ ): 3250, 1770, 1750, 1705, 1650,

1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.33 (3H, s), 3.60, 3.87

(2H, ABq, J=18Hz), 5.23 (1H, d, J=5Hz),

5.32 (1H, d, J=10Hz), 5.60 (1H, d, J=17Hz),

5.82 (1H, dd, J=8Hz, J=5Hz), 8.92 (1H, dd,

J=10Hz, J=17Hz), 7.17 (1H, s), 9.97 (1H,

d, J=8Hz)

#### 実施例2

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.3g)および塩化アンモニウム(481.5mg)の水(21ml)とメタノール(15ml)との混合物中懸濁液に、10%炭酸カリウム水溶液を攪拌下室温で、反応混合物がpH8.0になるまで滴下する。10%炭酸カリウム水溶液を加えてpH8.0に保ちながら、同温で1.5時間攪拌を続ける。1N塩酸を加えて反応混合物をpH5.0に調整した後、メタノールを減圧下に留去する。残る水溶液を1N塩酸でpH2.5に調整し、次いで5-10℃で30分間攪拌する。生成する沈殿を濾取して冷水で洗浄し、次いで五酸化燐で真空乾燥して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(830mg)(収率: 70.0%)を得る。

IR (KBr- $\nu$ ): 3300, 1780, 1660, 1605,

1540  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.53, 3.80 (2H, ABq,

J=18Hz), 5.17 (1H, d, J=5Hz), 5.28 (1H,

d, J=10Hz), 5.57 (1H, d, J=17Hz), 5.75

(1H, dd, J=8Hz, J=5Hz), 6.65 (1H, s), 6.90

(1H, dd, J=17Hz, J=10Hz), 7.07 (2H, br s),

9.42 (1H, d, J=8Hz), 11.25 (1H, br s)

#### 実施例3

7-アミノ-3-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(990mg)およびモノトリメチルシリルアセトアミド(3.0g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(937.2mg)を攪拌下5℃で少量ずつ加える。0-5℃で1時間攪拌を続ける。反応混合物を酢酸エチル(30ml)と冷水(30ml)との混合物中に注ぐ。有機層を分取して塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣

をジイソプロピルエーテルで粉砕して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.45g)(収率:89.3%)を得る。

IR (KBr): 3300, 1770, 1660, 1610,

1530  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.57, 3.77 (2H, ABq,

$J=18\text{Hz}$ ), 4.30, 4.60 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ ),

5.17 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.82 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,

$J=5\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, s), 7.30 (2H, br s),

8.70 (1H, s), 9.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例4

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.08g)および塩化アンモニウム(321mg)の水(15ml)とメタノール(10ml)との混合

物中懸濁液に、10%炭酸カリウム水溶液を攪拌下室温で、反応混合物がpH8.0になるまで滴下する。10%炭酸カリウム水溶液を加えてpH8.0に保ちながら、同温で1.5時間攪拌を続ける。1N塩酸を加えて反応混合物をpH8.0に調整した後、混合物からメタノールを留去する。残る水溶液を1N塩酸を加えてpH2.5に調整し、5-10℃で30分間攪拌する。生成する沈殿を濾取して冷水で洗浄し、次いで五酸化燐で真空乾燥して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(805mg)(収率:80.6%)を得る。

IR (KBr): 3200, 3080, 1760, 1690, 1650,

1605, 1550  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.73, 3.57 (2H, ABq,

$J=18\text{Hz}$ ), 4.30, 4.60 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ ),

5.15 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.78 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,

$J=5\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, s), 7.07 (1H, br s),

8.70 (1H, s), 9.40 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 11.25

(1H, s)

#### 実施例5

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.0g)のメタノール(20ml)中懸濁液に濃塩酸(0.9ml)を加える。混合物を室温で1.5時間攪拌する。反応溶液に水(20ml)を加える。水溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液でpH3.0に調整し、濾過して少量の不溶物を除去し、減圧下にメタノールを留去する。残渣に塩化ナトリウム飽和水溶液(30ml)を加え、次いで室温で30分間攪拌する。生成する結晶を濾取し、水洗して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(692mg)(収率:78.5%)を得る。

IR (KBr): 3300, 1780, 1680, 1605,

1540  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.53, 3.80 (2H, ABq,

$J=18\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.28 (1H,

d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.57 (1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 5.75

(1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, s), 6.90

(1H, dd,  $J=17\text{Hz}$ ,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.07 (2H, br s),

9.42 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.25 (1H, br s)

#### 実施例6

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(2.14g)およびビス(トリメチルシリル)尿素(2.04g)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(1.7g)を攪拌下0-5℃で加える。0-5℃で30分間攪拌を続ける。反応混合物に酢酸エチル(50ml)および水(25ml)を加える。生成する沈殿を濾取して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボ

ン酸ベンズヒドリル・塩酸塩・酢酸エテル(シン異性体)(3.25g)(収率:89.6%)を得る。

IR (ヌボ-α): 1740, 1760, 1705, 1690, 1680,

1630, 1580, 1530  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , δ): 2.20 (3H, s), 3.67, 3.87

(2H, ABq, J=18Hz), 5.27 (1H, d, J=5Hz),

5.30 (1H, d, J=10Hz), 5.65 (1H, d, J=17Hz),

5.88 (1H, d, J=8Hz, J=5Hz), 6.75 (1H, dd,

J=17Hz, J=10Hz), 6.92 (1H, s), 7.17 (1H,

s), 7.33 (10H, s), 9.97 (1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 7

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(純度:94.5%)(2.27g)および酢酸エテル(65ml)のテトラヒドロフラン(25ml)中懸濁液に炭酸水素ナトリウム(1.68g)含有水(25ml)を攪拌下5℃で加える。混合物を5℃で5分間攪拌する。この混合物に2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(2.13g)を攪拌下10分間かけ

て滴下して加える。残渣に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(2.5ml)を加えた後、5℃で15分間攪拌する。沈殿物を濾過し、有機層を分散して1N塩酸(25ml)を5℃で15分間攪拌しながら加える。生成する沈殿を濾取して酢酸エテルで洗浄して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩・酢酸エテル(シン異性体)(3.58g)(収率:98.4%)を得る。

IR (ヌボ-α): 1740, 1760, 1705, 1690, 1680,

1630, 1580, 1530  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 8

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩・酢酸エテル(シン異性体)(300mg)のメタノール(3ml)懸濁液に三フッ化ホウ素エテルエーテル(350mg)を室温で加える。混合物を室温で1時間攪拌する。混合物にイ

ソプロピルエーテルを加え、沈殿物を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(シン異性体)(220mg)(収率:89.4%)を得る。

NMR (DMSO- $d_6$ , δ): 3.61, 3.92 (2H, ABq,

J=13Hz), 5.28 (1H, d, J=5Hz), 5.29 (1H, d,

J=10Hz), 5.64 (1H, d, J=17Hz), 5.87 (1H,

dd, J=5Hz, 8Hz), 6.75 (1H, dd, J=10Hz,

17Hz), 6.87 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.35

(13H, s), 9.70 (1H, d, J=8Hz), 12.30

(1H, ブロード)

下記化合物は上記化合物から常法により製造される。

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)。

#### 実施例 9

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(2.27g)の塩化メタレン(12.5ml)およびギ酸(230mg)混合物中溶液に三フッ化ホウ素エテルエーテル(1.42g)を20℃で攪拌しながら加える。20~30℃で1時間攪拌後、反応混合物にテトラヒドロフラン(12.5ml)を滴下して加え、さらにビス(トリメチルシリル)クレア(3.58g)を10分間攪拌しながら加える。混合物に2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(1.58g)を5℃で1時間攪拌しながら加える。反応混合物に塩化ナトリウム飽和水溶液(25ml)を加えた後、5℃で10分間攪拌する。生成する沈殿を濾取して塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸・塩酸塩(シン異性体)(3.53g)(収率:91.9%)を

得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.22 (3H, s), 3.59, 3.90  
 (2H, ABq, J=15Hz), 5.24 (1H, d, J=5Hz),  
 5.32 (1H, d, J=11Hz), 5.59 (1H, d, J=17Hz),  
 5.80 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6.92 (1H, dd,  
 J=11Hz, 17Hz), 7.14 (1H, s), 9.94 (1H,  
 d, J=8Hz)

**実施例10**

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イ  
 ル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-  
 3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸・塩  
 酸塩(シソ臭性体)(5.30g)のメタノール(10  
 ml)中懸濁液に濃硫酸(980mg)およびメタノー  
 ル(5ml)混合物を滴下して加える。混合物を23  
 ~24℃で30分間攪拌した後、5℃にまで冷却す  
 る。反応混合物を炭酸水素ナトリウム(2.52g)  
 の水(50ml)および酢酸エチル(30ml)混合物中  
 に注ぐ。水溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液  
 (3.5ml)でpH5.0に調整し、濾過して少量の不溶  
 物を除去し、減圧下にメタノールおよび酢酸エチ

ルを留去する。生成する沈殿物を濾取し、冷水で  
 洗浄して、7-[2-(2-アミノチアゾール-  
 4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミ  
 ド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン  
 酸(シソ臭性体)(3.40g)(収率:93.1%)を  
 得る。

IR (KBr-錠) : 3300, 1780, 1660, 1605,

1540 cm<sup>-1</sup>

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**